·专题研究·

基于 Beers 标准评价住院老年非瓣膜性心房颤动患者直接口服抗凝药物的潜在不适当用药研究

柳浦青[1]，陈静文[2]，寿张轩[1*]

【摘要】 **背景** 直接口服抗凝药物（DOACs）逐渐替代维生素 K 拮抗剂华法林，成为非瓣膜性心房颤动抗凝治疗的首选药物，但其临床使用的安全性和有效性需要持续关注。**目的** 通过调查分析心内科住院老年心房颤动患者 DOACs 的潜在不适当用药（PIM），促进临床 DOACs 的合理使用。**方法** 整合 Beers 标准、DOACs 药品说明书及心房颤动患者抗凝治疗相关指南，制定 DOACs 的 PIM 评价标准，包括 DOACs 用于心房颤动的适应证标准、DOACs 剂量与肾功能水平匹配 PIM 评价标准、DOACs 在不同肝功能水平患者中使用标准、DOACs 药物相互作用 PIM 评价标准、年龄相关 DOACs 剂量 PIM 评价参考、体质量相关 DOACs 剂量 PIM 评价参考、出血风险相关 DOACs 剂量 PIM 评价参考。回顾性收集 2022 年浙江中医药大学附属第二医院 HIS 系统中在心血管内科住院且接受 DOACs（包括利伐沙班片、艾多沙班片和达比加群酯胶囊）抗凝治疗的心房颤动患者。根据纳入与排除标准筛选目标人群并按照 PIM 评价标准逐一展开评价。**结果** 共纳入 89 例老年心房颤动患者，平均年龄为（77.9±8.1）岁，PIM 发生率为 56.18%（50/89）。三组 DOACs 共计发生 PIM 58 例次，其中利伐沙班治疗者 47 例次（81.03%），艾多沙班治疗者 6 例次（10.35%），达比加群酯治疗者 5 例次（8.62%）。各类型 PIM 情况为：肾功能相关 PIM 44 例次（75.86%），药物相互作用相关 PIM 9 例次（15.52%），肝功能相关 PIM 4 例次（6.89%），体质量相关 PIM 1 例次（1.72%）。**结论** 老年非瓣膜性心房颤动患者的 DOACs 抗凝治疗存在不可忽视的 PIM：利伐沙班治疗者 PIM 发生率最高，其次是艾多沙班者，主要表现为肾功能相关的 PIM，药物相互相关的 PIM 以及肝功能相关的 PIM。因此老年非瓣膜性心房颤动患者的抗凝治疗，需要综合患者具体情况，制定个体化的抗凝治疗方案，从而减少 DOACs 临床使用的 PIM。

【关键词】 非瓣膜性心房颤动；抗凝治疗；直接口服抗凝药物；Beers 标准；潜在不适当用药

【中图分类号】 R 541.75 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0376

【引用本文】 柳浦青，陈静文，寿张轩．基于 Beers 标准评价住院老年非瓣膜性心房颤动患者直接口服抗凝药物的潜在不适当用药研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0376.［www.chinagp.net］

LIU P Q，CHEN J W，SHOU Z X. Evaluation of potentially inappropriate medication of direct oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with non-valvular atrial fibrillation based on beers criteria［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Evaluation of Potentially Inappropriate Medication of Direct Oral Anticoagulant in Hospitalized Elderly Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Based on Beers Criteria *LIU Puqing*[1]，*CHEN Jingwen*[2]，*SHOU Zhangxuan*[1*]

1.*Department of Pharmacy*，*the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University*，*Hangzhou* 310005，*China*

2.*Department of Cardiology*，*the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University*，*Hangzhou* 310005，*China*

**Corresponding author*：*SHOU Zhangxuan*，*Chief pharmacist*；*E-mail*：20214021@zcmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Direct oral anticoagulants（DOACs） have gradually replaced the vitamin K antagonist warfarin and become the first line drugs for anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation（NVAF），however，the safety and efficacy of DOACs in clinical use require sustained attention. **Objective** To promote rational use of DOACs by investigating and analyzing the potentially inappropriate medication（PIM） of DOACs in elderly patients with AF hospitalized in Cardiology Department. **Methods** Beers criteria，DOACs drug inserts and anticoagulant treatment guidelines were integrated to develop the PIM evaluation criteria for DOACs therapy，including criterias for the indication of DOACs for

基金项目：2022 年浙江省自然科学基金（LYY22H280001）；2022 年浙江省卫生健康科技计划（2022KY235）；2022 年浙江省中医药科技计划（2022ZB161）

1.310005 浙江省杭州市，浙江中医药大学附属第二医院药剂科 2.310005 浙江省杭州市，浙江中医药大学附属第二医院心内科

*通信作者：寿张轩，主任药师；E-mail：20214021@zcmu.edu.cn

本文数字出版日期：2023-07-17

AF, PIM evaluation of DOACs dose matched to renal function, DOACs application in patients with different liver function and PIM evaluation of DOACs drug interaction, evaluation references for age related PIM, body weight related PIM and bleeding risk related PIM. A retrospective analysis was performed to collect NVAF patients from Hospital Information System (HIS) who were admitted to the department of cardiology and received DOACs (rivaroxaban tablets, edoxaban tablets and dabigatran etexilate capsules) therapy from January 2022 to December 2022 in the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University. The target population was screened according to the inclusion and exclusion criteria and evaluated individually according to the PIM evaluation criteria. **Results** A total of 89 elderly NVAF patients were enrolled with an average age of (77.94 ± 8.06) years, and the incidence of PIM was 56.18% (50/89). A total of 58 cases of PIM in the three DOACs groups, including 47 cases (81.03%) in the rivaroxaban group, 6 cases (10.35%) in the edoxaban group and 5 cases (8.62%) in the dabigatran etexilate group. Sorted by PIM categories, the incidence of renal function-related PIM was 75.86% (44 cases), drug interaction related PIM was 15.52% (9 cases), liver function related PIM was 6.89% (4 cases) and weight related PIM was 1.72% (1 case). **Conclusion** Anticoagulation treatment with DOACs in elderly patients with NVAF is associated with non-negligible PIM, rivaroxaban-treated patients have the highest incidence of PIM, followed by edoxaban-treated patients, which mainly manifests as renal function related PIM, drug interaction related PIM and liver function related PIM. Therefore, the clinicians need to develop individualized anticoagulation regimens integrating patient-specific conditions in the anticoagulation in elderly patients with NVAF, thereby reducing the PIM of DOACs therapy.

【Key words】 Non-valvular atrial fibrillation; Anticoagulant therapy; Direct oral anticoagulants; Beers criteria; Potential inappropriate medication

心房颤动患者的卒中风险是非心房颤动患者的5倍，而年龄越大心房颤动卒中风险越高，因此规范抗凝治疗以预防卒中事件对老年心房颤动患者尤为重要[1]。随着直接口服抗凝药物（DOACs）的不断上市和国内外抗凝指南的更新，DOACs逐渐替代维生素K拮抗剂——华法林，成为非瓣膜性心房颤动（NVAF）患者抗凝治疗的首选药物[2]。虽然DOACs具有临床疗效确切，无需常规检测凝血功能优点，但其血药浓度个体差异大[3]，且体内代谢受肝肾功能以及药物相互因素的影响[4]，临床使用中仍然存在诸多潜在不安全因素。老年人疾病谱广、合并症多，肝肾功能较差，多重用药现象严重使抗凝治疗安全问题[5]，即潜在不适当用药（potential inappropriate medication，PIM）成为临床医生和药师共同关注的焦点。Beers标准是开发最早、应用最广的临床常用PIM评价工具，旨在减少药物不良事件[6]。2019版的Beers标准对老年患者、住院老年患者直接口服抗凝药物的PIM问题也进行了相应更新。Beers标准关于DOACs部分的内容在临床实践指导中需要结合抗凝治疗指南和DOACs药品说明书进行互相补充。世界各国均有DOACs使用指南或手册，但是没法形成统一的标准，而指南中提到各医疗机构可形成符合各自医疗机构的抗凝治疗手册和合理用药评价原则[7-13]。

因此本研究基于Beers标准，整合了国内外DOACs相关药品说明书和心房颤动抗凝治疗指南[1-2，10-13]，制定本院3种直接口服抗凝药物DOACs包括利伐沙班片、艾多沙班片和达比加群酯胶囊的PIM评价标准。心血管内科是收治心房颤动患者的主要科室，希望通过回顾性调查分析心血管内科老年心房颤动患者抗凝治疗中存在的PIM情况，为指导临床DOACs合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 制定PIM评价标准内容

制定DOACs的PIM标准：在Beers标准[9]基础上，主要依据国家食品药品监督管理局（CFDA）批准的利伐沙班片、艾多沙班片和达比加群酯胶囊的药品说明书，参考美国食品药品监督管理局（FDA）和英国药品和健康产品管理局（MHRA）批准的利伐沙班片、艾多沙班片和达比加群酯胶囊药品说明书，并结合《心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）》[2]，《2022科学声明：房颤卒中预防（第2部分）》[10]，《2021 APSC共识建议：直接口服抗凝药在亚洲房颤患者中的应用》[11]，《2020 CCS/CHRS综合指南：心房颤动的管理》[12]，《2021 EHRA实践指南：非维生素拮抗剂口服抗凝药物在房颤患者中的应用》[13]国内外心房颤动抗凝治疗DOACs临床使用和药物治疗管理指南。制定DOACs的PIM评价标准的专家组成员共5名，包括药剂科主任、心血管内科主任、医务科副主任、心血管内科医师、心血管专科临床药师，经过2轮圆桌会议讨论，最终拟定心房颤动患者3种DOACs相关的PIM评价标准，包括以下7项内容:（1）DOACs用于心房颤动的适应证标准（表1）；（2）DOACs剂量与肾功能水平匹配PIM评价标准（表2）；（3）DOACs在不同肝功能水平患者中使用标准（表3）；（4）DOACs药物相互作用PIM评价标准（表4）；（5）年龄相关DOACs剂量PIM评价参考：一般情况下，年龄>80岁的老年心房颤动患者，达比加群酯胶囊推荐剂量为110 mg/次，2次/d；（6）体质量相关DOACs剂量PIM评价参考：一般情况下，体质量≤60 kg的老年

心房颤动患者，艾多沙班片推荐剂量为 30 mg/次，1 次/d；（7）出血风险相关 DOACs 剂量 PIM 评价参考：一般情况下，Has-Bled 评分≥ 3 分，DOACs 推荐使用低剂量。

表 1 DOACs 用于心房颤动的适应证标准
Table 1 Criteria of indication of DOACs for atrial fibrillation

项目	内容
适应证	①诊断为：阵发性心房颤动、持续性心房颤动或永久性心房颤动患者（非瓣膜性心房颤动）； ②卒中风险评分 CHA2DS2-VASc 评分男≥ 1 分，女≥ 2 分
禁忌证	①机械瓣置换术后或中至重度二尖瓣狭窄的心房颤动患者； ②活动性出血患者； ③妊娠、哺乳以及儿童（18 岁以下）患者； ④对 DOACs 过敏的患者

注：DOACs= 直接口服抗凝药物。

表 2 DOACs 剂量与肾功能水平匹配评价标准
Table 2 Criteria of DOACs dose matched to renal function

肾功能	利伐沙班片	艾多沙班片	达比加群酯胶囊
CrCl>95 ml/min	20 mg/ 次，1 次 /d	避免使用	150 mg/ 次，2 次 /d
50 ≤ CrCl ≤ 95 ml/min	20 mg/ 次，1 次 /d	60 mg/ 次，1 次 /d	150 mg 或 110 mg/ 次，2 次 /d[c]
30 ≤ CrCl<50 ml/min	15 mg/ 次，1 次 /d	30 mg 或 15 mg/ 次，1 次 /d[b]	110 mg/ 次，2 次 /d
15 ≤ CrCl<30 ml/min	15 或 10 mg/ 次，1 次 /d[a]	30 mg/ 次，1 次 /d	禁用
CrCl<15 ml/min	禁用	禁用	禁用

注：相应的肾功能水平下，a 表示 Has-bled 评分≥ 3 分，利伐沙班片剂量 10 mg/ 次，1 次 /d；b 表示仅用于年龄≥ 80 岁，无法使用口服抗凝药物标准剂量抗凝的非瓣膜性心房颤动患者；c 表示 Has-bled 评分≥ 3 分，达比加群酯胶囊剂量 110 mg/ 次，2 次 /d。

表 3 DOACs 在不同肝功能水平患者中使用标准
Table 3 Criteria of DOACs use matched to liver function

肝功能	利伐沙班片	艾多沙班片	达比加群酯胶囊
Child-Pugh-A 级	推荐剂量	推荐剂量	推荐剂量
Child-Pugh-B 级	禁忌	慎用	慎用
Child-Pugh-C 级	禁忌	禁忌	禁忌

1.2 纳入与排除标准 回顾性收集 2022 年浙江中医药大学附属第二医院 HIS 系统中在心血管内科住院且接受 DOACs（包括利伐沙班片、艾多沙班片和达比加群酯胶囊）抗凝治疗的心房颤动患者。纳入标准：（1）诊断为心房颤动；（2）年龄≥ 65 岁；（3）住院时间 3~30 d；（4）正在接受利伐沙班片或艾多沙班片或达比加群酯胶囊的抗凝治疗。排除标准：（1）诊断无心房颤动疾病；（2）住院时间≤ 2 d；③住院时间 >30 d；（4）住院期间死亡。通过调阅电子病历，提取患者的基本信息：包括住院号，姓名，性别，年龄，诊断（疾病名称、数目），肾功能，肝功能，抗凝药物（品种，剂量，频次），药物品种数目，住院时长，住院大出血事件，住院血栓事件，住院抗凝相关死亡（血栓或者出血）。肾功能水平采用肌酐清除率计算公式：CrCl（mL/min）=［（140- 年龄）× 体质量］/［72 × 血肌酐（mg/dL）］×（0.85 女性）[14]。肝功能水平参考 Child-Pugh 评价量表细则[15]。

1.3 PIM 评价标准 由 1 名心血管专科临床药师按照制定的直接口服抗凝药物（DOACs）的 PIM 评价标准对所涉及病历逐一点评，点评结果由 1 名心血管临床医生进行复核，若双方持不同意见，则交由医务科判定。

1.4 统计学方法 用 Excel 软件收集原始数据，并对患者基本信息及评价结果进行统计学分析，计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料以相对数表示。

2 结果

2.1 患者基本资料 本研究最终共纳入 89 例老年心房颤动患者（图 1），其中男 45 例（50.56%），女 44 例（49.44%）；年龄 65~92 岁，平均年龄（77.9 ± 8.1）岁；体质量 39.5~88.5 kg，平均体质量（62.6 ± 11.4）kg；肾功能水平 CrCl 10~118 mL/min，平均 CrCl（56.45 ± 22.02）mL/min；肝功能 A 级 81 例（91.01%），肝功能 B 级 8 例（8.99%）；合并疾病数 3~17 种，平均疾病数（9.47 ± 3.17）种；CHA2DS2-VASc 评分 2~9 分，平均（5.15 ± 1.77）分；Has-Bled 评分 0~3 分，平均（1.42 ± 0.64）分；服药品种数 2~15 种，平均药品种数（7.26 ± 2.60）种；住院日 3~29 d，平均住院日（9.18 ± 5.30）d。所有入组老年心房颤动患者中，接受利伐沙班片抗凝治疗者 63 例（70.79%）；接受艾多沙班片抗凝治疗患者 18 例（20.22%）；服用达比加群酯胶囊抗凝治疗患者 8 例

表 4 DOACs 药物相互作用 PIM 评价表
Table 4 Criteria of PIM related with DOACs drug interaction

项目	避免联合使用（血药浓度过高）	避免联合使用（血药浓度过低）	联合使用推荐小剂量
利伐沙班片	决奈达隆、利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伊马替尼、克唑替尼、范德他尼、舒尼替尼、阿比特龙、恩杂鲁胺	利福平、贯叶连翘、长春花碱、多柔比星、长春新碱、卡巴咪嗪、苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸	他克莫司
艾多沙班片	利托那韦、伊马替尼、克唑替尼、范德他尼、舒尼替尼、阿比特龙、恩杂鲁胺、利托那韦	长春花碱、多柔比星、丙戊酸	克拉霉素、红霉素、伊曲康唑、环孢素、他克莫司、决奈达隆、酮康唑
达比加群酯胶囊	决奈达隆、利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、伊马替尼、克唑替尼、范德他尼、舒尼替尼、阿比特龙、恩杂鲁胺、环孢素、他克莫司	贯叶连翘、长春花碱、多柔比星、卡巴咪嗪、利福平、苯妥英、丙戊酸	维拉帕米

（8.99%）。患者基本资料见表 5。

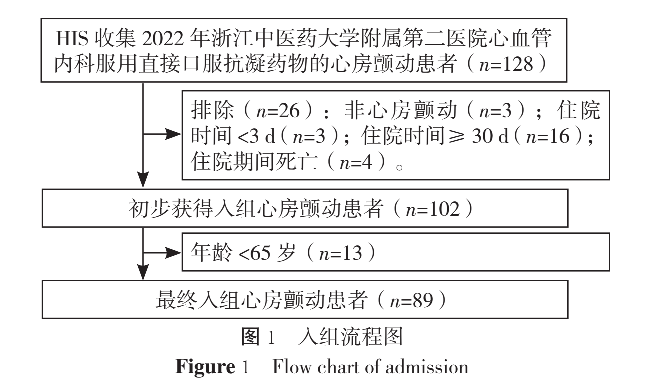


图 1　入组流程图
Figure 1　Flow chart of admission

2.2　PIM 评价结果　按照所制定的 PIM 评价标准实施评价，结果显示：89 例住院老年心房颤动患者中发生 DOACs 相关的 PIM 患者 50 例，总发生率为 56.18%。其中利伐沙班 PIM 患者 41 例（82.00%）；艾多沙班 PIM 患者 5 例（10.00%）；达比加群酯患者 4 例（8.00%）（表 6）。按照发生例次计算，3 种 DOACs 抗凝治疗相关的 PIM 共计 58 例次，其中利伐沙班 47 例次（81.03%）；艾多沙班 6 例次（10.35%）；达比加群酯 5 例次（8.62%）。肾功能水平与 DOACs 剂量不匹配导致 PIM 共计 44 例次，位居所有 PIM 项目之首，占比 75.86%：其中利伐沙班 PIM 患者 37 例次（82.22%），35 例次为剂量不足，2 例次为剂量过大；艾多沙班 PIM 患者 3 例次（8.89%），1 例次为剂量不足，2 例次属于 CKD 5 期使用禁忌证；达比加群酯 PIM 患者 4 例次（8.89%），2 例次为剂量不足，2 例次为 CKD 4 期禁忌使用。

药物相互作用与 DOACs 剂量的 PIM 共计 9 例次，列居各项 PIM 项目第二，占比 15.52%：其中利伐沙班 PIM 患者 6 例次，2 例次联合使用决奈达隆，4 例次联合使用中草药连翘；艾多沙班 2 例，1 例次联合使用克拉霉素片，1 例次联合使用决奈达隆；达比加群酯 PIM 1 例次，该患者联合使用决奈达隆。无适应证相关的 PIM 存在。

肝功能水平与 DOACs 剂量不匹配导致 PIM 共计 4 例次，列居第三，占比 6.89%，均来自利伐沙班：4 例次心房颤动患者，肝功能 Child-Pugh B 级水平（表 5），利伐沙班片 10 mg/ 次，1 次 /d 抗凝治疗。

体质量与剂量不匹配所致的 DOACs PIM 发生 1 例次，列居最后，占比 1.72%：患者为艾多沙班治疗，体质量 <60 kg，艾多沙班片 60 mg/ 次，1 次 /d 治疗。

2.3　DOACs 相关的不良事件　共记录 4 例住院期间 DOACs 抗凝治疗相关的不良事件，不良事件发生率为 4.5%：利伐沙班片 2 例患者血色素 HGB 下降 >30 g/L，1 例患者脑梗死；艾多沙班片 1 例患者脑梗死；达比加群酯胶囊无不良事件（表 7）。

3　讨论

老年人，一般定义为≥ 65 岁，国际卫生组织还将老年人细分为 65~74 岁对应 young-old，75~84 岁对应 old-old 以及 85 岁以上对应 oldest-old[16]。本研究纳入的老年心房颤动患者（≥ 65 岁）在心房颤动卒中风险评分 CHA2DS2-VASc 评分时至少可获得 1 分，因此无论男性（≥ 1 分）还是女性（≥ 2 分）均有抗凝治疗的指征[17]。心内科医师在心房颤动启动抗凝治疗方面较为积极，适应证把握较好，无适应证相关的 PIM，但是在 DOACs 剂量选择方面存在较多的 PIM 问题。

肾功能水平与 DOACs 抗凝治疗的剂量存在非常大的安全相关性。一方面肾脏是 DOACs 的主要排泄器官，肾功能水平下降可导致血药浓度蓄积，极大增加患者出血风险[18]；另一方面，肾功能损害时造血功能下降，容易导致贫血以及凝血功能下降[19]。本研究结果显示入组患者肾功能水平：利伐沙班 > 达比加群酯 > 艾多沙班，肾功能水平与 DOACs 剂量不匹配的 PIM 发生率：利伐沙班片 > 达比加群酯胶囊 > 艾多沙班片。本研究

表 5　入组患者的基线特征
Table 5　Baseline characteristics of NVAF patients

组别	例数	性别（男/女）	年龄（岁）	体质量（kg）	CHA2DS2-VASc 评分（分）	Has-Bled 评分（分）	CrCl（mL/min）	CrCl〔例（%）〕			
								≥ 50 mL/min	30~<50 mL/min	15~<30 mL/min	<15 mL/min
利伐沙班	63	34/29	76.71 ± 8.36	63.69 ± 10.82	4.89 ± 1.80	1.37 ± 0.60	61.01 ± 22.48	42（66.67）	16（25.39）	5（7.94）	0
艾多沙班	18	9/9	80.89 ± 6.94	57.94 ± 12.92	5.50 ± 1.89	1.50 ± 0.71	41.71 ± 13.99	5（27.78）	9（50.00）	2（11.11）	2（11.11）
达比加群酯	8	2/6	81.00 ± 5.93	65.00 ± 10.97	6.38 ± 1.60	1.63 ± 0.74	51.88 ± 19.10	4（50.00）	2（25.00）	2（25.00）	0
总计	89	45/44	77.94 ± 8.06	62.64 ± 11.41	5.15 ± 1.77	1.42 ± 0.64	56.45 ± 22.02	51（57.30）	27（30.34）	9（10.11）	2（2.25）

组别	Child-Pugh 分级〔例（%）〕		平均疾病种类（种）	平均药品种类（种）	药品种类〔例（%）〕			平均住院日（d）
	A 级	B 级			<5 种	5~9 种	≥ 10 种	
利伐沙班	59（93.65）	4（6.35）	7.94 ± 2.79	7.25 ± 2.81	13（20.63）	36（57.14）	14（22.22）	9.38 ± 5.34
艾多沙班	15（83.33）	3（16.67）	9.17 ± 4.06	6.61 ± 1.97	3（16.67）	14（77.78）	1（5.55）	8.89 ± 5.86
达比加群酯	7（87.5）	1（12.5）	11.13 ± 2.30	8.75 ± 1.58	/	6（75）	2（25）	8.25 ± 3.96
总计	81（91.01）	8（8.99）	8.47 ± 3.17	7.26 ± 2.60	16（17.98）	54（60.67）	19（21.35）	9.18 ± 5.30

表 6 3 种 DOACs 7 项 PIM 汇总
Table 6 Summary of seven categories of PIM for three DOACs

PIM 类型	总计	利伐沙班	艾多沙班	达比加群酯
发生 PIM 患者（例）	50	41	5	4
合计例次	58	47	6	5
适应证相关的 PIM	0	0	0	0
肾功能不匹配的 PIM	44	37	3	4
肝功能不匹配的 PIM	4	4	0	0
药物相互作用的 PIM	9	6	2	1
年龄相关剂量 PIM	0	0	0	0
体质量相关剂量 PIM	1	0	1	0
Has-Bled 评分相关 PIM	0	0	0	0

表 7 DOACs 抗凝治疗不良事件汇总（例）
Table 7 Summary of adverse events in anticoagulantion

不良事件	利伐沙班片	艾多沙班片	合计
大出血事件	2	0	2
血栓事件	1	1	2
总计	3	1	4

发现，肾功能水平最佳的利伐沙班治疗者，剂量与肾功能水平不匹配 PIM 发生率最高，而肾功能最差的艾多沙班治疗者反而 PIM 发生率最低。艾多沙班治疗者肾功能水平低于其他两种 DOACs 患者，这可能与临床医生在选择药物时，面对中度肾功能不全患者格外谨慎，认为艾多沙班 30 mg/ 次、1 次 /d 抗凝方案，出血风险低于利伐沙班 15 mg/ 次、1 次 /d 和达比加群酯胶囊 110 mg/ 次，2 次 /d。回顾 DOACs 评价表，利伐沙班治疗的 37 例肾功能剂量不匹配 PIM 的患者中，35 例为无理由使用低剂量利伐沙班，其中 16 例患者肾功能允许的情况下，使用低剂量利伐沙班 15 mg/ 次、1 次 /d，而另外 19 例患者肾功能允许的情况下，使用低剂量利伐沙班 10 mg/ 次、1 次 /d。亚洲 ACC 指南、日本和中国台湾有一些真实世界研究发现，利伐沙班 10 mg/ 次、1 次 /d 可在亚洲人群中的临床效果等同于 15 mg 用于欧美高加索人群[20-21]。然而这个抗凝剂量方案，并未纳入中国利伐沙班说明书和心房颤动指南。

DOACs 药物相互作用的主要机制是联合用药对 P- 糖蛋白酶和肝代谢酶 CYP3A4 抑制或诱导，影响 DOACs 体内血药浓度所致[22]。入组的 89 例老年心房颤动患者，发生药物相互作用相关的 PIM 9 例（8.99%），总体发生率不高但值得警惕。联合用药中发生药物相互作用 PIM 最多的是决奈达隆（4 例）和中药连翘（4 例）。决奈达隆属抗心律失常作用机制与胺碘酮类似，但不良反应明显减少。决奈达隆与 DOACs 可通过抑制 P- 糖蛋白减少 NOACs 外排，从而增加 NOAC 的血药浓度，从而增加出血风险。利伐沙班和达比加群酯应避免与决奈达隆属联合使用，艾多沙班与决奈达隆联合使用应选用低剂量[23]。连翘又名贯叶连翘，西方又称圣约翰草，可同时诱导 P- 糖蛋白和 CYP3A4，促进 DOACs 外排和代谢，使血药浓度显著下降导致抗凝剂量不足。利伐沙班和达比加群酯联用时血药浓度下降最为显著，应避免与连翘联合使用，艾多沙班血药浓度下降相对较小，应谨慎联合使用[24-25]。

肝功能水平与 DOACs 的代谢以及自身凝血功能相关。药代动力学研究显示：肝功能 B 级，利伐沙班片的药时曲线下面积（AUC）可增加 125%，血药浓度升高，增加出血风险，应避免使用；艾多沙班在肝功能 B 级患者中，表现为与 A 级相似的药代动力学和药效学特性，不推荐但可谨慎使用；达比加群酯胶囊在肝功能 B 级患者中的药代动力学特性和血药浓度个体差异大，不推荐但可谨慎使用；所有的 DOACs 应避免在肝功能 C 级的患者中使用[26]。

关于体质量与 DOACs 剂量之间的关系，仅艾多沙班随机对照试验（RCT）亚组分析表明体质量≤ 60 kg 患者使用低剂量 30 mg/ 次、1 次 /d 抗凝治疗方案更加安全且有效[27]。对于高龄心房颤动患者，研究显示使用 DOACs 抗凝治疗大出血风险尤其消化道出血风险显著高于华法林[28]。达比加群酯胶囊明确推荐 80 岁以上的患者使用低剂量 110 mg/ 次、2 次 /d；艾多沙班推荐 80 岁以上患者，在不能耐受 30 mg/ 次、1 次 /d 时，可考虑 15 mg/ 次、1 次 /d 治疗[29]；但使用利伐沙班片仅存在高龄单一危险因素，目前指南和说明书均无明确规定可否选用低剂量。出血风险是临床使用 DOACs 必须考虑的重要因素，Has-Bled 评分≥ 3 分为高出血风险，但不是抗凝治疗的禁忌证。当出血危险因素不可逆转时，DOACs 应选用小剂量。

综上所述，本次回顾性调查分析研究显示：DOACs 在老年心房颤动患者临床使用中存在诸多的 PIM 问题，特别突出的是利伐沙班不适当低剂量使用，其次为联合用药（决奈达隆、连翘）存在药物相互作用，以及中度肝功能损害患者使用利伐沙班抗凝治疗。DOACs 在临床使用中存在的这些 PIM 问题，可导致大出血或者血栓不良事件。虽然本研究是回顾性研究，但也反映了真实世界中 DOACs 在老年心房颤动患者 PIM 问题，为今后临床药师开展合理用药工作提供方向和参考。心房颤动抗凝治疗是一个非常复杂的药物治疗过程，需要考率年龄、体质量、疾病状况、肝肾功能、血栓和出血风险、药物相互作用等各个因素，权衡利弊，为患者制定个体化抗凝治疗方案。临床药师将运用本次 PIM 评价标准，开展 DOACs 院内宣教及 PIM 问题医嘱的干预工作，以促进 DOACs 的临床合理使用。

作者贡献：柳浦青和陈静文负责查找资料并拟定

DOACs 的 PIM 评价标准；柳浦青和寿张轩提供服用 DOACs 电子病历数据；柳浦青和陈静文实施开展医嘱的点评，数据整理和分析工作，并撰写论文初稿；寿张轩对整个研究和文章的设计思路和临床问题进行指导、监督和负责。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］Correction to：2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation：a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society［J］. Circulation，2019，140（6）：e285. DOI：10.1161/CIR.0000000000000719.

［2］中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会，中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会，等. 心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）［J］. 中华心律失常学杂志，2022，26（1）：15-88.

［3］VAN DER LINDEN L，HIAS J，VANASSCHE T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments［J］. Eur Heart J Suppl，2022，24（Suppl A）：A32-41. DOI：10.1093/eurheartj/suab153.

［4］GELOSA P，CASTIGLIONI L，TENCONI M，et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants （NOACs）［J］. Pharmacol Res，2018，135：60-79. DOI：10.1016/j.phrs.2018.07.016.

［5］DOVJAK P. Polypharmacy in elderly people［J］. Wien Med Wochenschr，2022，172（5/6）：109-113. DOI：10.1007/s10354-021-00903-0.

［6］American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults［J］. J Am Geriatr Soc，2012，60（4）：616-631. DOI：10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.

［7］By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American geriatrics society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults［J］. J Am Geriatr Soc，2019，67（4）：674-694. DOI：10.1111/jgs.15767.

［8］GORZONI M L，ROSA R F. Beers AGS 2019 criteria in very old hospitalized patients［J］. Rev Assoc Med Bras，2020，66（7）：918-923. DOI：10.1590/1806-9282.66.7.918.

［9］By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults［J］. J Am Geriatr Soc，2023. DOI：10.1111/jgs.18372.

［10］CHIANG C E，CHAO T F，CHOI E K，et al. Stroke prevention in atrial fibrillation：a scientific statement of JACC：asia （part 2）［J］. JACC Asia，2022，2（5）：519-537. DOI：10.1016/j.jacasi.2022.06.004.

［11］CHONG D T，ANDREOTTI F，VERHAMME P，et al. Direct oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation：consensus recommendations by the Asian Pacific society of cardiology on strategies for thrombotic and bleeding risk management［J］. Eur Cardiol，2021，16：e23. DOI：10.15420/ecr.2020.43.

［12］ANDRADE J G，AGUILAR M，ATZEMA C，et al. The 2020 Canadian cardiovascular society/canadian heart rhythm society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation［J］. Can J Cardiol，2020，36（12）：1847-1948. DOI：10.1016/j.cjca.2020.09.001.

［13］STEFFEL J，COLLINS R，ANTZ M，et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation［J］. Europace，2021，23（10）：1612-1676. DOI：10.1093/europace/euab065.

［14］SHAHBAZ H，GUPTA M. Creatinine clearance［M］. Treasure Island （FL）：StatPearls Publishing，2022.

［15］TSORIS A，MARLAR C A. Use of the Child Pugh Score in liver disease［M］. Treasure Island （FL）：StatPearls Publishing，2022.

［16］BEARD J R，OFFICER A，DE CARVALHO I A，et al. The World report on ageing and health：a policy framework for healthy ageing［J］. Lancet，2016，387（10033）：2145-2154. DOI：10.1016/S0140-6736（15）00516-4.

［17］DIENER H C，AISENBERG J，ANSELL J，et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation：part 2［J］. Eur Heart J，2017，38（12）：860-868. DOI：10.1093/eurheartj/ehw069.

［18］DEREBAIL V K，RHEAULT M N，KERLIN B A. Role of direct oral anticoagulants in patients withkidney disease［J］. Kidney Int，2020，97（4）：664-675. DOI：10.1016/j.kint.2019.11.027.

［19］MANNUCCI P M，TRIPODI A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction［J］. Hematology Am Soc Hematol Educ Program，2012，2012：168-173. DOI：10.1182/asheducation-2012.1.168.

［20］HORI M，MATSUMOTO M，TANAHASHI N，et al. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation：subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment［J］. Circ J，2013，77（3）：632-638. DOI：10.1253/circj.cj-12-0899.

［21］BANDO S，NISHIKADO A，HIURA N，et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation：analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial （SRRT）［J］. J Cardiol，2018，71（2）：197-201. DOI：10.1016/j.jjcc.2017.08.005.

［22］SANDHU R K，ISLAM S，DOVER D C，et al. Concurrent use of P-glycoprotein or Cytochrome 3A4 drugs and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation［J］. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes，2022，8（2）：195-201. DOI：10.1093/ehjqcco/qcab002.

[23] 孙艺红，马长生，吴书林 . 决奈达隆临床应用的中国专家建议［J］. 中华内科杂志，2021，60（12）：1139-1147. DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20210505-00326.

[24] SCHOLZ I，LIAKONI E，HAMMANN F，et al. Effects of Hypericum perforatum（St John's wort）on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in humans［J］. Br J Clin Pharmacol，2021，87（3）：1466-1474. DOI：10.1111/bcp.14553.

[25] GRZEŚK G，ROGOWICZ D，WOŁOWIEC Ł，et al. The clinical significance of drug-food interactions of direct oral anticoagulants［J］. Int J Mol Sci，2021，22（16）：8531. DOI：10.3390/ijms22168531.

[26] QAMAR A，VADUGANATHAN M，GREENBERGER N J，et al. Oral anticoagulation in patients with liver disease［J］. J Am Coll Cardiol，2018，71（19）：2162-2175. DOI：10.1016/j.jacc.2018.03.023.

[27] BORIANI G，RUFF C T，KUDER J F，et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight：an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial［J］. Thromb Haemost，2021，121（2）：140-149. DOI：10.1055/s-0040-1716540.

[28] VERSO M，GIUSTOZZI M，VINCI A，et al. Risk factors and one-year mortality in patients with direct oral anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding［J］. Thromb Res，2021，208：138-144. DOI：10.1016/j.thromres.2021.10.022.

[29] OKUMURA K，AKAO M，YOSHIDA T，et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation［J］. N Engl J Med，2020，383（18）：1735-1745. DOI：10.1056/NEJMoa2012883.

（收稿日期：2023-04-03；修回日期：2023-07-08）
（本文编辑：贾萌萌）